



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 43 08 095 A 1**

⑲ Aktenzeichen: P 43 08 095.2
⑳ Anmeldetag: 13. 3. 93
㉑ Offenlegungstag: 15. 9. 94

⑤1 Int. Cl.5:
C 07 J 1/00
A 61 K 31/565
C 07 H 19/073
A 61 K 31/70
A 61 K 31/55
A 61 K 31/485
C 07 D 243/24
C 07 D 498/02

DE 43 08 095 A 1

㉒ Anmelder:
Hoechst AG, 65929 Frankfurt, DE

㉓ Erfinder:
Budt, Karl-Heinz, Dr., 65779 Kelkheim, DE; Peyman,
Anuschirwan, Dr., 65779 Kelkheim, DE

㉔ Prodrug-Derivate von Arzneimittelwirkstoffen mit Hydroxylgruppen, Verfahren zu deren Herstellung und ihre Verwendung

DE 43 08 095 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft Prodrugs, mit deren Hilfe die Wasserlöslichkeit und pharmakokinetische Parameter von Arzneimittelwirkstoffen verbessert werden können.

- 5 Es ist bekannt, daß eine breite Vielfalt von Verbindungen mit einer Hydroxylgruppe ($-OH$) nützliche Wirkstoffe für die Behandlung oder Bekämpfung verschiedener Krankheitsbilder oder -zustände sind. Es ist ebenfalls bekannt, daß solche, dem Stand der Technik entsprechende Verbindungen, teilweise durch einen gewissen inhärenten Nachteil charakterisiert sind, insbesondere durch Probleme mit der Bioverfügbarkeit nach der Verabreichung sowie durch Probleme mit der Stabilität oder der pharmazeutischen Formulierung. Eine
10 solche verringerte Bioverfügbarkeit kann teilweise auf schlechte Löslichkeit in Wasser und auch auf Stoffwechselverluste während und nach der konventionellen Verabreichung zurückzuführen sein. Auch macht es die schlechte Wasserlöslichkeit vieler dem Stand der Technik entsprechenden Produkte schwierig oder unmöglich, Formulierungen herzustellen, die sich für intravenöse oder intramuskuläre Injektionen oder ophthalmische Anwendungen eignen.

- 15 Ein vielversprechender Ansatz zur Lösung dieser Probleme lag in der Veresterung der Hydroxylfunktion von Wirkstoffen, um pharmakologisch verbesserte Prodrug-Formen zu erhalten.

Einige Typen von Estern wurden bereits als Prodrugs hydroxylhaltiger Wirkstoffe (Hans Bundgaard, Design of Prodrugs, Elsevier Science Publishers B. V., Amsterdam, 1985) beschrieben.

- 20 Diese Ester-Prodrugs sind von enzymatischer Hydrolyse (Esterasen) abhängig, um brauchbare Umwandlungsgeschwindigkeiten von Prodrugs in Wirkstoffen zu erhalten. Dieser Ansatz hat demzufolge mehrere Nachteile:

- 1) Es gibt starke Schwankungen der Esterasekonzentrationen bei verschiedenen Individuen. Dies kann zu ungleichmäßigen und unvorhersagbaren Wirkstoffspiegeln führen.
25 2) Die Geschwindigkeit der enzymatischen Hydrolyse der Ester durch Esterasen hängt sowohl von der Säure als auch vom hydroxylhaltigen Teil des Esters ab (Bundgaard s. o.). Einige Ester, z. B. Ester von sterisch anspruchsvollen hydroxylhaltigen Wirkstoffen, sind sehr schlechte Substrate für Esterasen.

- 30 Es ist das Ziel dieser Erfindung, Ester-Prodrugs von hydroxylhaltigen Arzneimitteln zur Verfügung zu stellen, bei denen die vorstehend aufgeführten Nachteile nicht auftreten.

Es wurde nun gefunden, daß bestimmte Prodrugs von Arzneimittelwirkstoffen die zuvor genannten Nachteile nicht aufweisen. Erfindungsgegenstand sind demzufolge Verbindungen der Formel I worin mehrfach vorkommende gleich definierte Reste unabhängig voneinander sein können

- 35 $W-[R^5]_a$ I,

worin W für einen mono-, bis- oder tris-deshydroxylierten Rest eines Arzneimittelwirkstoffs steht, a 1, 2 oder 3 bedeutet und R^5 für einen Rest der Formel III, IV oder V steht

40

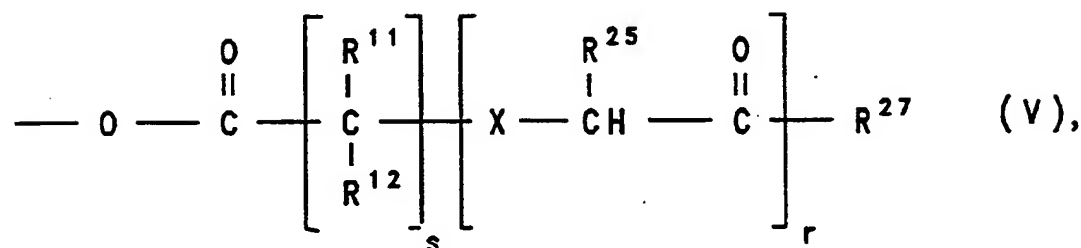
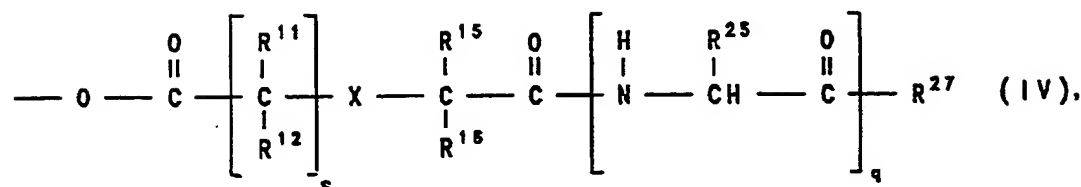
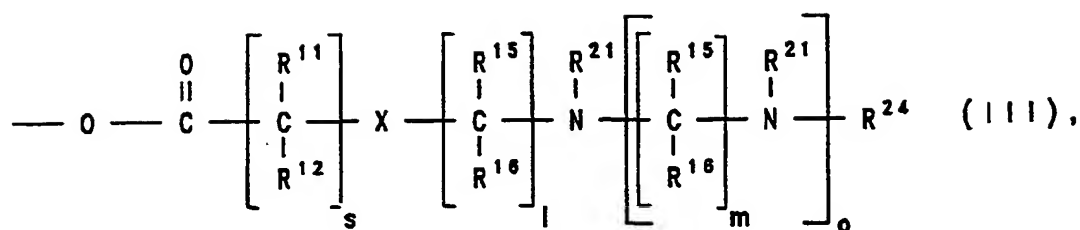
45

50

55

60

65



bevorzugt steht R^5 für einen Rest der Formel III oder IV, besonders bevorzugt steht R^5 für einen Rest der Formel III,

X steht für O, S, NR^{20} oder $\text{N}^+(\text{R}^{20})_2$, bevorzugt für S oder NR^{20} ,

wobei

R^{20} H, $(\text{C}_1\text{--C}_6)\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_3\text{--C}_7)\text{-Cycloalkyl}$, $\text{---CH}_2\text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---NR}^{21}\text{R}^{24}$, $\text{---CH}_2\text{---C(O)---R}^{28}$, $\text{CH}_2\text{CONH}(\text{C}_1\text{--C}_6)\text{-Alkyl}$, das mit bis zu 5 OH-Gruppen substituiert sein kann, $\text{COO}(\text{C}_1\text{--C}_6)\text{-Alkyl}$, oder $\text{---CH}_2\text{---P(O)}((\text{C}_1\text{--C}_4)\text{-Alkyl})_2$ bedeutet,

bevorzugt H, $(\text{C}_1\text{--C}_4)\text{-Alkyl}$, $\text{---CH}_2\text{---C(O)---R}$ oder $\text{---CH}_2\text{---P(O)Me}_2$, besonders bevorzugt H, $(\text{C}_1\text{--C}_4)\text{-Alkyl}$ bedeutet,

R^{11} , R^{12} , R^{15} und R^{16} bedeuten unabhängig voneinander H oder $(\text{C}_1\text{--C}_4)\text{-Alkyl}$,

bevorzugt H oder Methyl,

R^{21} bedeutet H, $(\text{C}_1\text{--C}_6)\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_3\text{--C}_7)\text{-Cycloalkyl}$ oder $(\text{C}_1\text{--C}_4)\text{-Alkoxy-carbonyl}$,

bevorzugt H, $(\text{C}_1\text{--C}_4)\text{-Alkyl}$,

R^{24} bedeutet H, $(\text{C}_1\text{--C}_{18})\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_3\text{--C}_{14})\text{-Cycloalkyl}$, $(\text{C}_2\text{--C}_{18})\text{-Alkenyl}$, $(\text{C}_2\text{--C}_{18})\text{-Alkynyl}$ oder $(\text{C}_6\text{--C}_{14})\text{-Aryl}$, die jeweils einfach, zweifach oder dreifach durch $(\text{C}_6\text{--C}_{14})\text{-Aryl}$, $(\text{C}_6\text{--C}_{14})\text{-Aryloxy}$, $(\text{C}_3\text{--C}_{14})\text{-Cycloalkyl}$, Hydroxy, $(\text{C}_1\text{--C}_4)\text{-Alkoxy}$, ---C(O)---R^{28} , $\text{P(O)}((\text{C}_1\text{--C}_4)\text{-Alkyl})_2$, NH_2 oder Halogen substituiert sein können und direkt oder gegebenenfalls über CO mit NR^{21} verknüpft sind, oder eine über die Carbonylgruppe verknüpfte α -Aminosäure, oder R^{24} bedeutet $((\text{C}_1\text{--C}_4)\text{-Alkyl})\text{---N}((\text{C}_1\text{--C}_4)\text{-Alkyl})\text{---}(\text{C}_1\text{--C}_4)\text{-Alkyl}\text{---NH}\text{---}((\text{C}_1\text{--C}_4)\text{-Alkyl})$ oder R^{24} bildet mit R^{21} einen Heterocyclus, bevorzugt bedeutet

R^{24} H, $(\text{C}_1\text{--C}_4)\text{-Alkyl}$, das gegebenenfalls durch Phenyl, NH_2 oder $(\text{C}_3\text{--C}_7)\text{-Cycloalkyl}$ substituiert sein kann und direkt oder gegebenenfalls über CO mit NR^{21} verknüpft ist, eine natürliche, über die Carbonylgruppe verknüpfte α -Aminosäure, $\text{---CH}_2\text{C(O)R}^{28}$, $\text{---CH}_2\text{---P(O)Me}_2$, $\text{---(CH}_2)_3\text{N(Me)(CH}_2)_2\text{NHMe}$, besonders bevorzugt bedeutet R^{24} H, oder $(\text{C}_1\text{--C}_4)\text{-Alkyl}$,

R^{25} steht für eine Seitenkette einer Aminosäure, bevorzugt für eine Seitenkette von Asp, Glu, Lys, Arg oder Orn, R^{27} und R^{28} stehen unabhängig voneinander für OH, O- $(\text{C}_1\text{--C}_6)\text{-Alkyl}$, O- $(\text{C}_3\text{--C}_7)\text{-Cycloalkyl}$, NH_2 , $\text{---NH---}(\text{C}_1\text{--C}_6)\text{-Alkyl}$, das mit bis zu 5 OH-Gruppen substituiert sein kann, $\text{---NH---}(\text{C}_3\text{--C}_7)\text{-Cycloalkyl}$ oder $\text{---N-bis}(\text{C}_1\text{--C}_4)\text{-Alkyl}$, bevorzugt stehen R^{27} und R^{28} unabhängig voneinander für OH, NH_2 , O- $(\text{C}_1\text{--C}_4)\text{-Alkyl}$, $\text{---NH---}(\text{C}_1\text{--C}_4)\text{-Alkyl}$, oder $\text{---N-bis}(\text{C}_1\text{--C}_4)\text{-Alkyl}$, besonders bevorzugt stehen R^{27} und R^{28} unabhängig voneinander für OH, NH_2 oder O- $(\text{C}_1\text{--C}_4)\text{-Alkyl}$,

worin

l 2 oder 3, bevorzugt 2,

s 1, 2, 3, 4 oder 5, bevorzugt 1 oder 4, besonders bevorzugt 1,

m 0, 1, 2, 3 oder 4, bevorzugt 2 oder 3,

n 1, 2 oder 3, bevorzugt 1 oder 2,
 o 0, 1, 2 oder 3, bevorzugt 0, 1 oder 2, besonders bevorzugt 0,
 q 0, 1, 2 oder 3, bevorzugt 1 oder 2, besonders bevorzugt 1,
 r 1, 2 oder 3, bevorzugt 1 oder 2 bedeuten können.

- 5 Für die Prodrugs gemäß der vorliegenden Erfindung eignen sich insbesondere die nachfolgenden hydroxylgruppenhaltige Arzneimittelwirkstoffe:
 Steroidale Sexualhormone, wie beispielsweise
 Allylestrenol,
 Cingestol,
 10 Dehydroepiandrosteron,
 Dienostrol,
 Diethylstilbestrol,
 Dimethisteron,
 Ethyneron,
 15 Ethynodiol,
 Estradiol,
 Estron,
 Ethinyl Estradiol,
 Ethisteron,
 20 Lynestrenol,
 Mestranol,
 Methyl Testosteron,
 Norethindron,
 Norgestrel,
 25 Norvinisteron,
 Oxogeston,
 Quinestrol,
 Testosteron,
 Tigestol
 30 Antivirale Verbindungen, wie beispielsweise
 Acyclovir,
 2,3-Deazaaristeromycin,
 Descyclovir,
 6-Desoxyacyclovir,
 35 2',3'-Dideoxycytidin,
 2',3'-Dideoxycytidinen,
 2',3'-Dideoxythymidin,
 2',3'-Dideoxythymidinen,
 2',3'-Dideoxyadenosin,
 40 2',3'-Dideoxyguanosin,
 S-9-(2,3-dihydroxypropyl)adenin S-DHPA,
 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl)guanin DHPG,
 9-(3,4-Dihydroxybutyl)guanin (R & S) DHBG,
 S-9-(3-Hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl)adenin S-HPMPA,
 45 Neplanocin A,
 Ribavirin,
 Vidarabin,
 Zidovudin (AZT)
 Tranquillantien, wie beispielsweise
 50 Dofexazepam,
 Hydroxyzin,
 Lorazepam,
 Oxazepam
 Neuroleptika, wie beispielsweise
 55 Acetophenazin,
 Carphenazin,
 Fluphenazin,
 Perphenazin,
 Piperacetazin
 60 Zytostatika, wie beispielsweise
 Aclarubicin,
 Cytarabin,
 Daunorubicin,
 Dihydro-5-azacytidin,
 65 Doxorubicin,
 Epirubicin,
 Estramustin,
 Etoposid,

7-Hydroxychlorpromazin, Neplanocin A, Pentostatin, Podophyllotoxin, Vinblastin, Vincristin, Vindesin	5
Hormone und Hormonantagonisten, wie beispielsweise Buserilin, Gonadoliberin,	10
Icatibant (Bradykinin Antagonist), Leuprorelinacetat	
Antihistaminika, wie beispielsweise Terphenadin	
Analgetika, wie beispielsweise Diflunisal, Naproxol, Paracetamol, Salicylamid, Salicylsäure	15
Antibiotika, wie beispielsweise Azidamphenicol, Cefamandol, Chloramphenicol, Clavulansäure, Clindamycin, Comptothecin, Demeclocyclin, Doxycyclin, Imipenem, Latamoxef, Novobiocin, Oleandomycin, Oxytetracyclin, Tetracyclin, Thiamenicol	20
Prostaglandine, wie beispielsweise Arbaprostil, Carboprost, Prostacyclin	25
Antidepressiva, wie beispielsweise 8-Hydroxychlorimipramin, 2-Hydroxyimipramin	
Antihypertonika, wie beispielsweise Sotalol, Fenoldopam	30
Anticholinergika, wie beispielsweise Biperidin, Carbidopa, Procyclidin, Trihexyphenidol	35
Antiallergika, wie beispielsweise Cromolyn und Cromolynester	
Glukocorticoide, wie beispielsweise Betamethason, Budenosid, Chlorprednison, Clobetasol, Clobetason, Corticosteron, Cortison, Cortodexon, Dexamethason, Flucortolon, Fludrocortison, Flumethason, Flunisolid, Fluprednisolon,	40
	45
	50
	55
	60
	65

- Flurandrenolid (Flurandrenolon Acetonid),
- Hydrocortison,
- Meprednison,
- Methylprednisolon,
- 5 Prednisolon,
- Prednison,
- Triamcinolon,
- Triamcinolon Acetonid
- 10 Narkostische Agonisten und Antagonisten, wie beispielsweise
- Apomorphin,
- Buprenorphin,
- Butorphanol,
- Codein,
- 15 Cyclazocin,
- Hydromorphon,
- Ketobemidon,
- Levallorphan,
- Levorphanol,
- 20 Metazocin,
- Morphin,
- Nalbuphin,
- Nalmefen,
- Naloxon,
- 25 Nalorphin,
- Naltrexon,
- Oxycodon,
- Oxymorphon,
- Pentazocin
- 30 Stimulantien, wie beispielsweise
- Mazindol (CNS Stimulans),
- Pseudoephedrin
- Anästhetika, wie beispielsweise
- Hydroxydion,
- 35 Propofol
- β-Rezeptorenblocker, wie beispielsweise
- Acebutolol,
- Albuterol,
- Alprenolol,
- 40 Atenolol,
- Betaxolol,
- Bucindolol,
- Cartelolol,
- Celiprolol,
- 45 Cetamolol,
- Labetalol,
- Levobunolol,
- Metoprolol,
- Metipranolol,
- 50 Nadolol,
- Oxprenolol,
- Pindolol,
- Propanolol,
- Timolol
- 55 α-Sympathomimetika, wie beispielsweise
- Adrenalin,
- Metaraminol,
- Midodrin,
- Norfenefrin,
- 60 Octopamin,
- Oxedrin,
- Oxilofrin,
- Oximetazolin,
- Phenylefrin
- 65 β-Sympathomimetika, wie beispielsweise
- Bamethan,
- Clenbuterol,
- Fenoterol,

Hexoprenalin,	
Isoprenalin,	
Isoxsuprin,	
Orciprenalin,	
Reproterol,	
Salbutamol,	5
Terbutalin	
Bronchodilatoren, wie beispielsweise	
Carbuterol,	
Dyphyllin,	
Etofyllin,	10
Fenoterol,	
Pirbuterol,	
Rimiterol,	
Terbutalin	
Cardiotonika, wie beispielsweise	15
Digoxin,	
Dobutamin,	
Etilefrin,	
Prenalterol	
Antimykotika, Fungizide, (Antifugal), wie beispielsweise	20
Amphotericin B,	
Chlorphenesin,	
Cycloheximid,	
Nystatin,	
Perimycin	25
Antikoagulantien, wie beispielsweise	
Acenocoumarol,	
Dicoumarol,	
Phenprocoumon,	
Warfarin	30
Vasodilatoren, wie beispielsweise	
Bamethan,	
Dipyridamol,	
Diprophyllin,	
Isoxsuprin,	35
Vincamin,	
Xantinolnicotinat	
Antihypercholesterinämika, wie beispielsweise	
Compactin,	
Eptastatin,	40
Mevinolin,	
Simvastatin	
Andere, wie beispielsweise	
Bromperidol (Antipsychotisch),	
Dithranol (Psoriasis),	45
Ergotamin (Antimigräne),	
Ivermectin (Antihelminthisch),	
Metroindazol (Antiprotozoal),	
Nandrolon (Anabolikum),	
Phenylpropanolamin	50
Propafenon (Antiarrhythmikum),	
Quinidin (Antiarrhythmikum),	
Secnizadol (Antiprotozoal),	
Serotonin (Neurotransmitter),	
Silybin (Leberfunktionsstörung).	55
Besonders bevorzugte Reste R ⁵ , mit denen die OH-Gruppen der obengenannten Verbindungen derivatisiert sind, sind die folgenden Reste:	
	60
	65



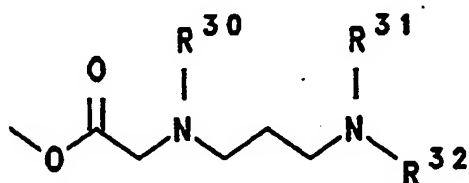
	R ³⁰	R ³¹	R ³²	
I.1.18	Methyl	Ethyl	H	5
I.1.19	Methyl	Propyl	H	
I.1.20	Methyl	Isopropyl	H	10
I.1.21	Methyl	Butyl	H	
I.1.22	Methyl	2-Butyl	H	15
I.1.23	Methyl	t-Butyl	H	
I.1.24	Methyl	Cyclohexylmethyl	H	20
I.1.25	Methyl	2-Cyclohexylethyl	H	
I.1.26	Methyl	Benzyl	H	25
I.1.27	H	Methyl	Methyl	
I.1.28	H	Ethyl	Ethyl	30
I.1.29	Methyl	Methyl	Methyl	
I.1.30	Ethyl	Ethyl	Ethyl	35
I.1.31	Methyl	-(CH ₂) ₃ N(Me)CH ₂ CH ₂ NHMe	Methyl	
I.1.32	-CH ₂ POMe ₂	Methyl	H	40
I.1.33	Methyl	-CH ₂ POMe ₂	H	
I.1.34	-CH ₂ CO ₂ tBu	Methyl	H	45
I.1.35	-CH ₂ CO ₂ H	Methyl	H	
I.1.36	-CH ₂ CO ₂ tBu	H	H	50
I.1.37	-CH ₂ CO ₂ H	H	H	
I.1.38	Methyl	-CH ₂ CO ₂ tBu	H	55
I.1.39	Methyl	-CH ₂ CO ₂ H	H	

	R ³⁰	R ³¹	R ³²	
5	I.1.40	H	-CH ₂ CO ₂ tBu	H
	I.1.41	H	-CH ₂ CO ₂ H	H
10	I.1.42	Methyl	Glycyl	Methyl
	I.1.43	Methyl	Glycyl	H
15	I.1.44	H	Glycyl	H
	I.1.45	H	Glycyl	Methyl
20	I.1.46	Methyl	Arginyl	Methyl
	I.1.47	Methyl	Arginyl	H
25	I.1.48	H	Arginyl	H
	I.1.49	H	Arginyl	Methyl
30	I.1.50	Methyl	Glutamyl	Methyl
	I.1.51	Methyl	Glutamyl	H
35	I.1.52	H	Glutamyl	H
	I.1.53	H	Glutamyl	Methyl
40	I.1.54	Methyl	Lysyl	Methyl
	I.1.55	Methyl	Lysyl	H
45	I.1.56	H	Lysyl	H
50	I.1.57	H	Lysyl	Methyl
	I.1.58	Methyl	Asparagyl	Methyl
55	I.1.59	Methyl	Asparagyl	H
	I.1.60	H	Asparagyl	H
60	I.1.61	H	Asparagyl	Methyl

65

	R ³⁰	R ³¹	R ³²	
I.1.62	Methyl	Sarcosyl	Methyl	5
I.1.63	Methyl	Sarcosyl	H	
I.1.64	H	Sarcosyl	H	10
I.1.65	H	Sarcosyl	Methyl	
I.1.66	Methyl	Acetyl	H	15
I.1.67	H	Acetyl	H	
I.1.68	Methyl	Propionyl	H	20
I.1.69	H	Propionyl	H	
I.1.70	Methyl	Butanoyl	H	25
I.1.71	H	Butanoyl	H	
I.1.72	Methyl	Pivaloyl	H	30
I.1.73	H	Pivaloyl	H	
I.1.74	Methyl	Pentanoyl	H	35
I.1.75	H	Pentanoyl	H	
I.1.76	Methyl	Hexanoyl	H	40
I.1.77	H	Hexanoyl	H	
I.1.78	Methyl	Benzoyl	H	45
I.1.79	H	Benzoyl	H	
I.1.80	Methyl	Phenylacetyl	H	50
I.1.81	H	Phenylacetyl	H	
I.1.82	Methyl	3-Phenylpropionyl	H	55
I.1.83	H	3-Phenylpropionyl	H	

	R ³⁰	R ³¹	R ³²
I.1.84	Methyl	3,3-Dimethylbutanoyl	H
I.1.85	H	3,3-Dimethylbutanoyl	H



I . 2 .

	R ³⁰	R ³¹	R ³²
I.2.1	H	2-(Methylamino)ethyl	Methyl
I.2.2	H	2-(Dimethylamino)ethyl	Methyl
I.2.3	H	-(CH ₂) ₂ N(Me)(CH ₂) ₃ NH ₂	Methyl
I.2.4	H	H	H
I.2.5	Methyl	H	H
I.2.6	Ethyl	H	H
I.2.7	H	Methyl	H
I.2.8	H	Ethyl	H
I.2.9	H	Propyl	H
I.2.10	H	Isopropyl	H
I.2.11	H	Butyl	H
I.2.12	H	2-Butyl	H
I.2.13	H	t-Butyl	H

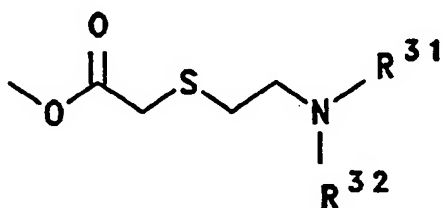
	R ³⁰	R ³¹	R ³²
I.2.14	H	Cyclohexylmethyl	H
I.2.15	H	2-Cyclohexylethyl	H
I.2.16	H	Benzyl	H
I.2.17	Methyl	Methyl	H
I.2.18	Ethyl	Ethyl	H
I.2.19	Propyl	Propyl	H
I.2.20	Butyl	Butyl	H
I.2.21	Methyl	Ethyl	H
I.2.22	Methyl	Propyl	H
I.2.23	Methyl	Isopropyl	H
I.2.24	Methyl	Butyl	H
I.2.25	Methyl	2-Butyl	H
I.2.26	Methyl	t-Butyl	H
I.2.27	Methyl	Cyclohexylmethyl	H
I.2.28	Methyl	2-Cyclohexylethyl	H
I.2.29	Methyl	Benzyl	H
I.2.30	H	Methyl	Methyl
I.2.31	H	Ethyl	Ethyl
I.2.32	Methyl	Methyl	Methyl
I.2.33	Ethyl	Ethyl	Ethyl
I.2.34	-CH ₂ CO ₂ tBu	Methyl	H
I.2.35	-CH ₂ CO ₂ H	Methyl	H

	R ³⁰	R ³¹	R ³²
5	I.2.36	-CH ₂ CO ₂ tBu	H
	I.2.37	-CH ₂ CO ₂ H	H
10	I.2.38	Me	-CH ₂ CO ₂ tBu
	I.2.39	Me	-CH ₂ CO ₂ H
15	I.2.40	H	-CH ₂ CO ₂ tBu
	I.2.41	H	-CH ₂ CO ₂ H
20	I.2.42	Methyl	Glycyl
	I.2.43	Methyl	Glycyl
25	I.2.44	H	Glycyl
	I.2.45	H	Glycyl
30	I.2.46	Methyl	Arginyl
	I.2.47	Methyl	Arginyl
35	I.2.48	H	Arginyl
	I.2.49	H	Arginyl
40	I.2.50	Methyl	Glutamyl
	I.2.51	Methyl	Glutamyl
45	I.2.52	H	Glutamyl
	I.2.53	H	Glutamyl
50	I.2.54	Methyl	Lysyl
	I.2.55	Methyl	Lysyl
55	I.2.56	H	Lysyl
60	I.2.57	H	Lysyl

65

	R ³⁰	R ³¹	R ³²	
I.2.58	Methyl	Asparagyl	Methyl	5
I.2.59	Methyl	Asparagyl	H	
I.2.60	H	Asparagyl	H	10
I.2.61	H	Asparagyl	Methyl	
I.2.62	Methyl	Sarcosyl	Methyl	15
I.2.63	Methyl	Sarcosyl	H	
I.2.64	H	Sarcosyl	H	20
I.2.65	H	Sarcosyl	Methyl	
I.2.66	Methyl	Acetyl	H	25
I.2.67	H	Acetyl	H	
I.2.68	Methyl	Propionyl	H	30
I.2.69	H	Propionyl	H	
I.2.70	Methyl	Butanoyl	H	35
I.2.71	H	Butanoyl	H	
I.2.72	Methyl	Pivaloyl	H	40
I.2.73	H	Pivaloyl	H	
I.2.74	Methyl	Pentanoyl	H	45
I.2.75	H	Pentanoyl	H	
I.2.76	Methyl	Hexanoyl	H	50
I.2.77	H	Hexanoyl	H	
I.2.78	Methyl	Benzoyl	H	55
I.2.79	H	Benzoyl	H	

	R ³⁰	R ³¹	R ³²
I.2.80	Methyl	Phenylacetyl	H
I.2.81	H	Phenylacetyl	H
I.2.82	Methyl	3-Phenylpropionyl	H
I.2.83	H	3-Phenylpropionyl	H
I.2.84	Methyl	3,3-Dimethylbutanoyl	H
I.2.85	H	3,3-Dimethylbutanoyl	H

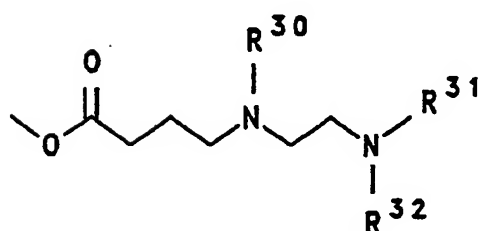


I.3.

	R ³¹	R ³²
I.3.1	H	H
I.3.2	Methyl	H
I.3.3	Ethyl	H
I.3.4	Propyl	H
I.3.5	Isopropyl	H
I.3.6	Butyl	H
I.3.7	2-Butyl	H
I.3.8	t-Butyl	H
I.3.9	Cyclohexylmethyl	H

	R ³¹	R ³²
I.3.10	2-Cyclohexylethyl	H
I.3.11	Benzyl	H
I.3.12	Methyl	Methyl
I.3.13	Ethyl	Ethyl
I.3.14	-CH ₂ CO ₂ tBu	H
I.3.15	-CH ₂ CO ₂ H	H
I.3.16	Glycyl	H
I.3.17	Glycyl	Methyl
I.3.18	Arginyl	H
I.3.19	Arginyl	Methyl
I.3.20	Glutamyl	H
I.3.21	Glutamyl	Methyl
I.3.22	Lysyl	H
I.3.23	Lysyl	Methyl
I.3.24	Asparagyl	H
I.3.25	Asparagyl	Methyl
I.3.26	Sarcosyl	H
I.3.27	Sarcosyl	Methyl
I.3.28	Acetyl	H
I.3.29	Propionyl	H
I.3.30	Butanoyl	H
I.3.31	Pivaloyl	H

	R ³¹	R ³²
1.3.32	Pentanoyl	H
1.3.33	Hexanoyl	H
1.3.34	Benzoyl	H
1.3.35	Phenylacetyl	H
1.3.36	3-Phenylpropionyl	H
1.3.37	3,3-Dimethylbutanoyl	H



I. 4 .

	R ³⁰	R ³¹	R ³²
1.4.1	H	H	H
1.4.2	H	Methyl	H
1.4.3	H	Ethyl	H
1.4.4	Methyl	Methyl	H
1.4.5	Ethyl	Ethyl	H
1.4.6	H	Methyl	Methyl
1.4.7	H	Ethyl	Ethyl
1.4.8	Methyl	Methyl	Methyl
1.4.9	Ethyl	Ethyl	Ethyl

Besonders bevorzugt sind die erfindungsgemäßen Verbindungen, in denen der Arzneimittelwirkstoff einfach oder zweifach substituiert durch einen Rest der Formel I.1., worin
 R³⁰ Wasserstoff, C₁–C₄-Alkyl, CH₂P(O)Me₂, CH₂–CO₂H oder CH₂CO₂tbut,
 R³¹ Wasserstoff, C₁–C₄-Alkyl, Arg, Gly, Sar, Lys, Pro, His, Trp, –(CH₂)₃–N(Me)CH₂–CH₂NHMe,
 CH₂P(O)Me₂, CH₂CO₂tBu oder CH₂CO₂H und

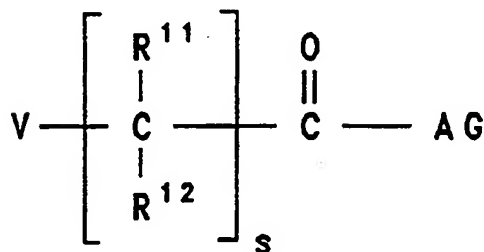
R^{32} Wasserstoff oder C_1-C_4 -Alkyl bedeuten,
 oder einfach oder zweifach durch einen Rest der Formel I.2. substituiert ist, worin
 R^{30} Wasserstoff oder C_1-C_3 -Alkyl,
 R^{31} Wasserstoff, C_1-C_3 -Alkyl, 2(Methylamino)-ethyl, Arg oder $(CH_2)_2N(Me)(CH_2)_3-NH_2$ und
 R^{32} Wasserstoff oder C_1-C_3 -Alkyl bedeuten,
 oder einfach oder zweifach durch einen Rest der Formel I.3. substituiert ist, worin
 R^{31} Wasserstoff, Gly, Leu, (C_1-C_5) -Alkanoyl, gegebenenfalls substituiert mit Phenyl oder bis zu 3 Methylgruppen und
 R^{32} Wasserstoff oder C_1-C_3 -Alkyl bedeuten,
 oder einfach oder zweifach durch einen Rest der Formel I.4. substituiert ist, worin R^{30} C_1-C_3 -Alkyl, R^{31} C_1-C_3 -Alkyl und R^{32} C_1-C_3 -Alkyl oder Wasserstoff bedeuten.
 Ganz besonders bevorzugt sind Arzneimittelstoffe, die einfach oder zweifach substituiert sind durch einen Rest der Formel I.1. oder I.2., worin
 R^{30} H oder (C_1-C_3) -Alkyl,
 R^{31} H oder (C_1-C_3) -Alkyl, ggf. substituiert mit NH_2 oder $NH(C_1-C_3)$ -Alkyl und
 R^{32} H oder CH_3 bedeuten.

Beispielhaft seien weiterhin die folgenden Verbindungen der Formel I $W-[R^5]_a$ genannt, dabei soll W' der zugrunde liegende Arzneimittelwirkstoff, sein.

- 1) $a = 1$; $W' =$ Zidovudin, jeweils mit I.1.1 bis I.1.85, I.2.1 bis I.2.85, I.3.1 bis I.3.37 und I.4.1 bis I.4.9
 2) $a = 1$; $W' =$ Oxazepam, jeweils mit I.1.1 bis I.1.85, I.2.1 bis I.2.85, I.3.1 bis I.3.37 und I.4.1 bis I.4.9.

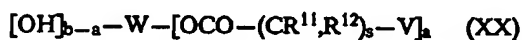
Zum Erfindungsgegenstand gehören weiterhin die pharmakologisch verträglichen Salze der Verbindungen der Formel I, beispielsweise Hydrochloride, Hydrobromide, Citronate, Tartrate, Ethansulfonate, Fumarate, Glucuronate, Sulfate, Isopropansulfonate, Malonate, Gluconate, Lactate, Methansulfonate, Tosylate, Tartronate, Propansulfonate.

Weiterhin gehört zum Gegenstand der vorliegenden Erfindung ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel Ia, das dadurch gekennzeichnet ist, daß ein Wirkstoff der Formel $W-(OH)_b$ wobei W wie oben definiert ist und b 1, 2 oder 3 sein kann, aber größer oder gleich a ist mit A) einer Verbindung der Formel (X)



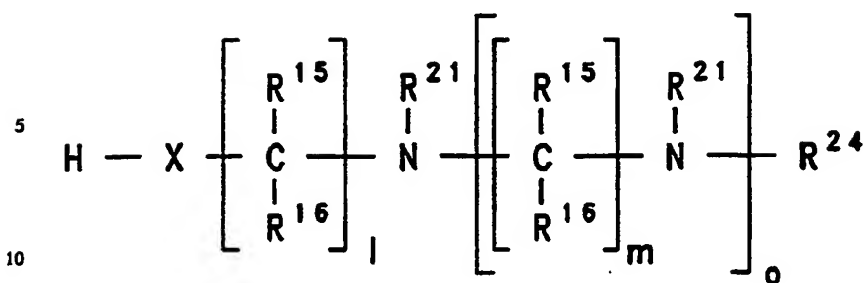
(X)

zu einer Verbindung der Formel (XX)



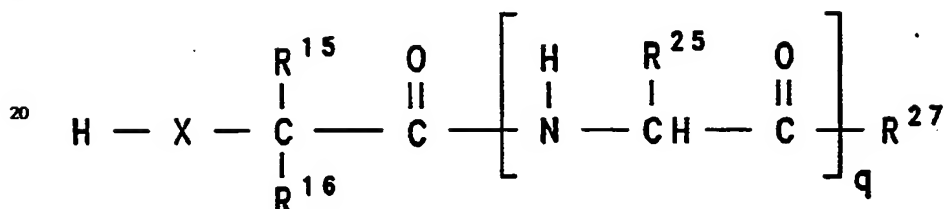
umgesetzt wird
 und anschließend

B) die resultierende Verbindung der Formel (XX) ihrerseits mit Nucleophilen der Formeln (XI), (XII) oder (XIII) umgesetzt wird



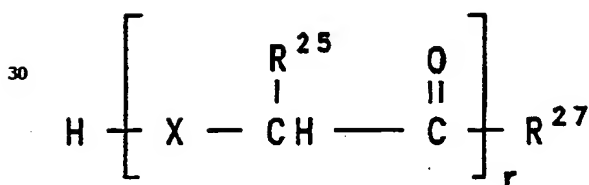
(X I)

15



25

(X II)



35

(X III)

wobei W, a, b, X, R¹¹, R¹², R¹⁵, R¹⁶, R²¹, R²⁴, R²⁵, R²⁷, l, m, o, q, r und s die obengenannten Bedeutungen haben, V ist eine geeignete Abgangsgruppe, bevorzugt Br, Cl, OTs, besonders bevorzugt Br, AG steht für eine zur Veresterung geeignete Abgangsgruppe, bevorzugt Br oder Cl oder eine Gruppe wie sie sich aus den Aktivestermethoden für Carbonsäuren ergibt (Bodanszky, Peptide Research, Bd. 3, 1992, S. 134 bis 139).

Die obengenannten Wirkstoffe lassen sich nach Methoden des Standes der Technik herstellen (s. z. B. Merck-Index, 11. Auflage, Rahway, N. J. USA, 1989).

Die Verbindungen der Formel XI bis XIII sind käuflich (z. B. Aldrich Chemie GmbH & Co. KG, Steinheim) oder können nach allgemein bekannten Methoden synthetisiert werden, z. B. gemäß Beilstein, Handbuch der organischen Chemie, Bd. IV sowie Ergänzungswerke, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York oder Houben Weyl, Methoden der organischen Chemie, Bd. 11/1, 11/2 und E 16d2, Thieme Verlag Stuttgart, Helv. Chim. Act. 74, 654 ff. (1991), J. Med. Chem. 34, 2, 569 ff. (1991) oder Greene aa.O. bzw. gemäß der in den vorgenannten Dokumenten zitierten Literatur.

Schritt A des obengenannten Verfahrens erfolgt in einem organischen Lösungsmittel wie Acetonitril, THF oder Essigsäureethylester (EE). Die Monoacylierungen erfolgen mit oder bevorzugt ohne Basenkatalyse oder unter Molekularsiebzusatz, die Bisacylierungen werden in Gegenwart einer Base, bevorzugt N-Ethyl-Diisopropylamin und/oder DMAP, oder durch Zusatz von Molekularsieb, vorzugsweise bei -78°C bis 66°C durchgeführt, besonders bevorzugt bei 0 bis 40°C. Die Aufarbeitung erfolgt nach an sich bekannten Verfahren durch Extraktion, Chromatographie, Umkristallisation, Ausfällung, etc.

Schritt B des obengenannten Verfahrens erfolgt ebenfalls in einem organischen Lösungsmittel wie, z. B. THF, EE, Dimethylformamid (DMF) in Acetonitril, bevorzugt bei -78 bis 82°C, besonders bevorzugt bei 0 bis 40°C, ggf. unter Zusatz von Iodid.

Schutzgruppen, die nach der Substitution noch im Molekül enthalten sind, bevorzugt Z, Mtr, BOC und OtBu werden nach Standardverfahren (Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley 1979) abgespalten. Die Aufarbeitung erfolgt ebenfalls nach an sich bekannten Verfahren durch Extraktion, Chromatographie, Umkristallisation, Ausfällung, etc.

Aufgrund ihrer Eigenschaften sind die erfindungsgemäßen neuen Verbindungen besonders für die Verabreichung in Form von sterilen wäßrigen Lösungen mittels intravenöser Injektion, intravenöser Infusion oder intramuskulärer oder subkutaner Injektion oder für die topische Anwendung am Auge geeignet. Wegen ihrer guten Löslichkeit bei sauren pH-Werten sind diese Prodrugs auch nützlich für die perorale Verabreichung, z. B.

zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit von gering wasserlöslichen Ausgangs-Wirkstoffen, die eine Hydroxyl-Gruppe enthalten. Des weiteren sind die neuen Prodrugs aufgrund der Löslichkeits- und Stabilitätseigenschaften sehr gut für die rektale oder dermale Verabreichung geeignet.

Die Lipophilie der Prodrug-Derivate der Formel I kann durch die entsprechende Auswahl der Substituenten in den Verbindungen leicht modifiziert oder kontrolliert werden, sowohl im Hinblick auf die Aminbasizität und dementsprechend dem Grad der Ionisierung bei physiologischen pH-Werten, als auch hinsichtlich der Hydrophobie der Substituenten. Daher können Prodrug-Derivate der Formel I gewählt werden, die durch eine Kombination von verbesserter Wasserlöslichkeit und Lipophilie in der Lage sind, einen verbesserten Biomembran-Transport aufzuweisen, so daß eine bessere Bioverfügbarkeit der Ausgangs-Wirkstoffe vom Verabreichungsort aus gegeben ist.

Die Verbindungen gemäß Formel I können zur Behandlung jeglicher Erkrankungen eingesetzt werden, für die die hydroxylhaltigen Ausgangs-Wirkstoffe, -Medikamente oder -Pharmazeutika nützlich sind. Daher können die Prodrug-Verbindungen der Formel I oral, topisch, parenteral, rektal oder mittels Inhalationsspray in Darreichungsformen oder Formulierungen verabreicht werden, die konventionelle, nicht-toxische, pharmazeutisch akzeptable Trägersubstanzen, Hilfsstoffe und Vehikel enthalten. Die Formulierung und Zubereitung einer jeden aus diesem breiten Spektrum von Darreichungsformen, in die die erfindungsgemäßen Prodrugs eingearbeitet werden können, ist dem Fachmann bekannt. Zusätzliche Informationen können "Remington's Pharmaceutical Sciences", sechzehnte Auflage, 1980, entnommen werden.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen, die den Wirkstoff enthalten, können in einer geeigneten Form sein für die orale Verabreichung, beispielsweise als Tabletten, Pastillen, Lutschbonbons, wäßrige Suspensionen oder Lösungen, dispergierbare Pulver oder Granulate, Emulsionen, harte oder weiche Kapseln, Sirup oder Elixier. Für die orale Verabreichung bestimmte Zusammensetzungen können hergestellt werden nach jeder einschlägigen, dem Stand der Technik entsprechenden Methode für die Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen, und diese Zusammensetzungen können eine oder mehrere Substanzen aus der Gruppe der Süßstoffe, Geschmacksstoffe, Farbstoffe und Konservierungsstoffe enthalten, um eine pharmazeutisch elegante und gut einzunehmende Zubereitung zu erhalten.

Formulierungen für die orale Verabreichung umfassen Tabletten die den Wirkstoff in einer Mischung mit nicht-toxischen, pharmazeutisch akzeptablen Trägerstoffen enthalten. Diese Trägerstoffe können beispielsweise inerte Streckmittel sein (wie etwa Calciumcarbonat, Natriumchlorid, Lactose, Calciumphosphat oder Natriumphosphat), Granulations- oder Aufschlußmittel (zum Beispiel Kartoffelstärke, Alginsäure), Bindemittel (wie etwa Stärke, Gelatine oder Gummi Arabicum) und Schmiermittel (wie etwa Magnesiumstearat, Stearinsäure oder Talkum). Die Tabletten können unbeschichtet sein oder sie können mittels den bekannten Techniken beschichtet sein, um die Auflösung und Resorption im Magen-Darm-Trakt zu verzögern und somit eine anhaltende Wirkung über einen längeren Zeitraum zu bieten. So kann beispielsweise ein zeitverzögernder Stoff wie etwa Glycerylmonostearat oder Glyceryldistearat eingesetzt werden.

Formulierungen für die orale Verabreichung können auch angeboten werden in Form von harten Gelatinekapseln, in denen der Wirkstoff mit einem inerten, festen Streckmittel, beispielsweise Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Kaolin, gemischt ist, oder in Form von weichen Gelatinekapseln, in denen der Wirkstoff mit Wasser oder einem öligen Medium, beispielsweise Erdnußöl, flüssiges Paraffin oder Olivenöl, gemischt ist.

Für die rektale Anwendung der Verbindungen gemäß Formel I dieser Erfindung umfassen typische Dosierungsformen, Suppositorien, rektale Gelatinekapseln (Lösungen und Suspensionen) und Klistiere oder Mikro-Klistiere (Lösungen und Suspensionen). So wird bei einer typischen Formulierung für ein Suppositorium jegliche erfindungsgemäße Verbindung kombiniert mit jeglicher pharmazeutisch akzeptablen Suppositoriums-Basis wie etwa Kakaobutter, veresterte Fettsäuren ($C_{10}-C_{18}$), glyzerinierte Gelatine, und verschiedene wasserlösliche oder dispergierbare Basis-Substanzen wie etwa Polyethylenglykole und Polyethylensorbitanfettsäureester. Verschiedene Additive wie Salicylate oder Tenside können einbezogen werden. Klistiere oder Mikro-Klistiere des Lösungstyps können einfach mittels Auflösen der erfindungsgemäßen wasserlöslichen Prodrugs in Wasser oder in wasserhaltiger z. B. 0,5% Methylcellulose oder einer anderen viskositätssteigernden Substanz aufgelöst werden.

Für die topische Anwendung werden die die Prodrug enthaltenden Cremes, Salben, Gels, Lösungen oder ähnliches nach den als Stand der Technik bekannten Methoden verwendet.

Sterile wäßrige Lösungen der Verbindungen von Formel I für die parenterale Verabreichung oder den ophthalmischen Einsatz enthalten auch andere Bestandteile wie Konservierungsmittel, Antioxidantien, Chelatbildner, Puffersubstanzen oder andere Stabilisierungsmittel.

Selbstverständlich variiert das therapeutische Dosierungsspektrum der erfindungsgemäßen Verbindungen je nach Größe und Bedürfnissen der Patienten und den jeweils zu behandelnden Schmerzen oder Krankheitssymptomen. Im allgemeinen kann man jedoch sagen, daß die folgenden Dosierungsrichtlinien ausreichen. Für die orale Verabreichung entspricht die erforderliche therapeutische Dosierung einer erfindungsgemäßen Verbindung auf molekularer Basis derjenigen, die für den hydroxylhaltigen Ausgangswirkstoff benötigt wird. Bei topischer Anwendung dürfte das Auftragen einer erfindungsgemäßen Verbindung in einer Konzentration von 0,01% bis 5% (in einem geeigneten topischen Trägermaterial) auf die betroffene Stelle genügen.

Die Menge des Wirkstoffs, der mit Trägersubstanzen kombiniert werden kann, um eine einzige Darreichungsform zu bilden, variiert je nach dem zu behandelnden Wirt und der jeweiligen Verabreichungsart. So kann beispielsweise eine für Menschen bestimmte Formulierung für die orale Verabreichung zwischen 5 mg und 5 g der Wirkstoff-Verbindung mit einer angemessenen und sinnvollen Menge von Trägerstoffen enthalten, die zwischen 5 und 95% der Gesamtzusammensetzung ausmachen können. Andere Darreichungsformen, wie etwa ophthalmische Darreichungsformen, enthalten einen geringeren Anteil des Wirkstoffs, beispielsweise zwischen 0,1 mg und 5 mg. Dosierungs-Einheiten enthalten im allgemeinen zwischen etwa 0,1 mg und 500 mg des Wirk-

stoffs.

Es versteht sich, daß die spezifische Dosierung für jeden einzelnen Patienten von einer Vielzahl von Faktoren abhängig ist, einschließlich Wirksamkeit der spezifischen Verbindung, die eingesetzt wird, Alter, Körpergewicht, allgemeiner Gesundheitszustand, Geschlecht, Ernährung, Verabreichungszeit, Verabreichungsweg, Ausscheidungsgeschwindigkeit, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und Schwere der jeweils behandelten Erkrankung.

Beispiele

Beispiel 1

R5 = OCOCH₂Br
Bromacetoxy
W = Testosteron

Methode A

0,28 g Testosteron wurden in 25 ml trockenem Tetrahydrofuran (THF) mit 610 mg Dimethylaminopyridin und einer Lösung aus 400 mg Bromacetyl bromid in 1 ml trockenem THF unter Argon bei 0°C in 10 min. versetzt. Nach 20minütigen Rühren bei 0°C ließ man auf RT kommen und entfernte das Lösungsmittel i. Vak. bei RT. Der Rückstand wurde in EE gelöst und mit KHSO₄ (3 ×) und dann mit NaCl-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde i. Vak. eingengt und der Rückstand an Kieselgel gereinigt (Essigester).

Ausbeute: 240 mg
MS (FAB): [411,4, 409,4] (M + H)⁺

Methode B

1,27 g Testosteron wurden mit 2,5 g trockenem und gepulvertem Molekularsieb 4 Å in 80 ml trockenem EE bei RT gerührt. Man gab langsam 2,35 ml Bromacetyl bromid hinzu und rührt 6 h bei RT. Das Molekularsieb wurde abgesaugt und die organische Lösung mit Wasser (2 ×) und NaHCO₃-Lösung gewaschen. Man trocknete über wasserfreiem MgSO₄ und entfernte das Lösungsmittel i. Vak. Der Rückstand wurde mit Toluol aufgenommen und erneut i. Vak. eingengt.

Ausbeute: 1,6 g Produkt
MS (FAB): [411,4, 409] (M + H)⁺

Beispiel 2

R5 = OCOCH₂Cl
Chloracetoxy
W = Testosteron

0,29 g Testosteron wurden in 25 ml trockenem THF gelöst und mit 610 mg DMAP versetzt. Bei 0°C fügte man tropfenweise 120 µl Chloracetylchlorid in 1 ml THF hinzu und rührte für 10 min bei 0°C. Man ließ auf RT erwärmen, verdünnte mit 100 ml EE und extrahierte mit KHSO₄-Lösung. Die EE-Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, i. Vak. eingengt, der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Essigester).

Ausbeute: 230 mg
MS (FAB): [367,4, 365,4] (M + H)⁺

Beispiel 3

R5 = OCOCH₂N(Me)(CH₂)₂N(Me)COOCMe₃
[N-methyl-N-[2-(N-tert-butoxycarbonyl-N-methyl)-aminoethyl]-amino]-acetoxy
W = Testosteron

40 mg der Verbindung Beispiel 1 wurden in 1 ml trockenem THF mit 113 mg (N-(t-Butoxycarbonyl)-N,N'-dimethyl-ethylendiamin (Beispiel 3-a) bei RT versetzt. Man rührte 12 h bei 50°C. Das THF wurde abdestilliert, der Rückstand in Essigsäureethylester (EE) aufgenommen und 2 × mit KHCO₃-Lösung ausgeschüttet, mit MgSO₄ getrocknet und i. Vak. eingengt. Gereinigt wurde an Kieselgel (Essigester).

Ausbeute: 45 mg
MS (FAB): 517,6 (M + H)⁺

a) Herstellung von N-(tert.-Butoxycarbonyl)-N,N'-dimethyl-ethylendiamin

8,8 g N,N'-Dimethylethylendiamin wurden in 50 ml Ether gelöst und auf 0°C gekühlt. Man tropfte langsam 18,5 g BOC-ON [2-(tert.-Butoxycarbonyloxyimino)-2-phenylacetonitril] hinzu und rührte 16 h bei RT. Man gab 6 g Natriummethylat hinzu und rührte weitere 18 h bei RT. Die ausgefallene Substanz wurde abgesaugt und mit Ether gewaschen. Die vereinigte Etherlösung wurde i. Vak. eingengt, der Rückstand destilliert (Kp 58 bis 60°C/0,5 mbar). Man erhielt 11,3 g als farbloses Öl.

MS (CI): 189 (M + H)⁺, 133

Beispiel 4

R5 = OCOCH₂N(Me)(CH₂)₂NHMe
 [N-methyl-N-(2-methylaminoethyl)-amino]-acetoxy (als HCl-Salz)
 W = Testosteron

5

785 mg der Verbindung Beispiel 3 wurden mit 3 ml 5N HCl in Dimethoxyethan versetzt und bei RT 1 h gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der ölige Rückstand mehrmals mit Ether verrieben.
 Ausbeute: 55 mg
 MS (FAB): 417,6 (M + H)⁺

10

Beispiel 5

15

R5 = OCOCH₂S(CH₂)₂NHCO(CH₂)₂C₆H₅
 2-(3-Phenylpropionylamino)-ethyl-thioacetoxy
 W = Testosteron

40 mg der Verbindung Beispiel 1, 42 mg 2-(3-Phenylpropionylamino)-ethyl-thiol (Beispiel 5-a) und 26 mg N-Ethyl-diisopropylamin wurden 3 h bei RT in 2,5 ml trockenem THF gerührt. Man entfernte das Lösungsmittel i. Vak., nahm den Rückstand in EE auf und extrahierte mit NaCl-Lösung (3 ×), trocknete die organische Phase und engte i. Vak. ein. Chromatographie an Kieselgel (Essigester) lieferte das gewünschte Produkt.
 Ausbeute: 48 mg
 MS (FAB): 538,6 (M + H)⁺

20

25

a) Herstellung von 2-(3-Phenylpropionylamino)-ethyl-thiol

Zu einer Lösung von 5,68 g 2-Mercaptoethylaminhydrochlorid und 10,12 g Triethylamin in 200 ml DCM wurden bei 0°C 6,75 g 3-Phenylpropionsäurechlorid in 10 ml DCM während 20 min zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde noch 40 min bei 0°C nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde nacheinander mit Wasser, 0,4N HCl, dann wieder mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wurde an Kieselgel gereinigt (Toluol : EE 7 : 3).
 Ausbeute: 6,2 g
 Fp: 59 bis 61°C
 MS (DI): 210 (M + H)⁺

30

35

Beispiel 6

40

R5 = OCOCH₂N(Et)(CH₂)₂N(Et)₂
 [N-ethyl-N-(2-diethylaminoethyl)-amino]-acetoxy
 W = Testosteron

39 mg der Verbindung Beispiel 2 wurden in 2 ml trockenem THF mit 87 mg N,N'-Triethylethylendiamin 16 h bei 50°C gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 50 ml EE aufgenommen und gegen KHCO₃/NaCl-Lösung extrahiert, die organische Phase mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel gereinigt (CH₂Cl₂ : CH₃OH : Triethylamin 98 : 1:1).
 Ausbeute: 28 mg
 MS (FAB): 473,5 (M + H)⁺

45

50

Beispiel 7

R5 = OCOCH₂Br
 Bromacetoxy
 W = 3'-Azido-3'-deoxythymidin (Zidovudin)

55

0,27 g 3'-Azido-3'-deoxythymidin wurden mit Bromacetyl bromid analog Beispiel 1 (Methode B) umgesetzt.
 Ausbeute: 244 mg
 MS (FAB): [390,3, 388,3] (M + H)⁺

60

Beispiel 8

R5 = OCOCH₂NH(CH₂)₃NHCOOC(Me)₃
 [N-{3-(N-tert.-butoxycarbonyl)-aminopropyl}-amino]-acetoxy
 W = 3'-Azido-3'-deoxythymidin (Zidovudin)

65

38 mg der Verbindung Beispiel 7 wurden mit 104 mg N-(tert.-butoxycarbonyl)-1,3-diaminopropan (Beispiel

8-a) analog Beispiel 3 umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 4 h bei 45° C.
 Ausbeute: 26 mg
 MS (FAB): 482,5 (M + H)⁺

5 a) Herstellung von N-(tert-butoxycarbonyl)-1,3-diaminopropan

37 g 1,3-Diaminopropan wurden in 180 ml trockenem Dioxan bei RT mit einer Lösung von 14,7 g Di-tert-dicarbonat in 200 ml trockenem Dioxan innerhalb 2 h versetzt. Man rührte 16 h bei RT. Man saugte den ausgefallenen Niederschlag ab und engte das Filtrat i. Vak. ein. Anschließend dampfte man den Rückstand 3 × mit je 100 ml Toluol ab. Der ölige Rückstand wurde in 350 ml Wasser suspendiert und vom Ausgefallenen abfiltriert. Das Filtrat wurde 4 × mit je 250 ml DCM extrahiert und dann mit Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingengt. Die Reinigung erfolgte an Kieselgel (CH₃OH).
 Ausbeute: 5 g
 MS (CI): 175 (M + H)⁺, 119

15

Beispiel 9

R5 = OCOCH₃NH(CH₂)₃NH₂
 [N-(3-aminopropyl)amino]-acetoxy (als HCl-Salz)
 W = 3'-Azido-3'-deoxythymidin (Zidovudin)

20

50 mg der Verbindung Beispiel 8 wurden analog Beispiel 4 umgesetzt.
 Ausbeute: 33 mg
 MS (FAB): 382,5 (M + H)⁺

25

Beispiel 10

R5 = OCOCH₂N(Me)(CH₂)₃N(Me)COOC(Me)₃
 [N-methyl-N-{3-(N-tert-butoxycarbonyl-N-methyl)-aminopropyl}-amino]-acetoxy
 W = 3'-Azido-3'-deoxythymidin (Zidovudin)

30

38 mg der Verbindung Beispiel 3 wurden mit 121 mg N-tert-butoxycarbonyl-N,N'-dimethyl-1,3-propandiamin (Beispiel 10-a) analog Beispiel 3 umgesetzt.
 Ausbeute: 12 mg
 MS (FAB): 510,5 (M + H)⁺

35

a) Herstellung von N-tert-Butoxycarbonyl-N,N'-dimethyl-1,3-propandiamin

102 g N,N'-Dimethyl-1,3-propandiamin wurden in 40 ml trockenem Dioxan mit einer Lösung von 2,79 g Di-tert-butyl-dicarbonat in 40 ml trockenem Dioxan bei RT innerhalb von 2 h versetzt. Man rührte 16 h bei RT. Dann wurde das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und 2 × mit Toluol abgedampft. Der Rückstand wurde in 60 ml Wasser gelöst und 3 × mit je 50 ml EE extrahiert. Die organische Phase wurde dann mit wäßriger KHCO₃/NaCl-Lösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und eingengt.
 Ausbeute: 2,14 g
 MS (CI): 203 (M + H)⁺, 147

45

Beispiel 11

R5 = OCOCH₂N(Me)(CH₂)₃NHMe
 [N-methyl-N-(3-methylaminopropyl)-amino]-acetoxy (als HCl-Salz)
 W = 3'-Azido-3'-deoxythymidin (Zidovudin)

50

40 mg der Verbindung Beispiel 10 wurden analog Beispiel 4 umgesetzt.
 Ausbeute: 31 mg
 MS (FAB): 410,5 (M + H)⁺

55

Beispiel 12

R5 = OCOCH₂Br
 Bromacetoxy
 W = Oxazepam

60

0,25 g Oxazepam wurden mit Bromacetyl bromid analog Beispiel 1 (Methode B) umgesetzt.
 Ausbeute: 130 mg
 MS (FAB): [411,3; 409,3; 407,3] (M + H)⁺

65

Beispiel 13

R5 = $\text{OCOCH}_2\text{N}(\text{Me})(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{Me})(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{Me})(\text{CH}_2)_2\text{NHMe}$
 [(3,6,10-trimethyl-3,6,10,13-tetraaza-tetradecanoyloxy]
 W = Oxazepam

36 mg der Verbindung Beispiel 12 wurden in 1,5 ml trockenem DMF mit einer Lösung von 29 mg 5,9-Dimethyl-(2,5,9,12-tetraaza)-tridecan (Beispiel 13-a) in 1,5 ml trockenem DMF bei RT versetzt. Anschließend gab man 26 mg N-Ethyl-diisopropylamin zu. Man rührte 5 h bei 50°C. Die Reaktionslösung wurde i. Vak. abdestilliert und der Rückstand in Methylchlorid aufgenommen. Es wurde mit wäßriger KH_2PO_4 -Lösung 2 x ausgeschüttelt und dann mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde mit MgSO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde mehrmals mit Ether digeriert.

Ausbeute: 39 mg

MS (FAB): [545,6; 543,6] (M + H)⁺

a) Herstellung von 5,9-dimethyl-(2,5,9,12-tetraaza)-tridecan (als HCl-Salz)

208 mg 2,12-di-tert.-butoxycarbonyl-5,9-dimethyl-(2,5,9,12-tetraaza)-tridecan (Beispiel 13-b) wurden analog Beispiel 4 umgesetzt.

Ausbeute: 160 mg

NMR (200 MHz; DMSO-d₆): 2,15 (m, 2H); 2,54 (s, 6H); 2,76 (s, 6H); 3,1 bis 3,5 (m, ca. 14H); 9,4 (m, br, ca. 4H)

MS (CI): 217 (M + H)⁺, 172

b) Herstellung von 2,12-di-tert.-butoxycarbonyl-5,9-dimethyl-(2,5,9,12-tetraaza)-tridecan

414 mg N-(t-Butoxycarbonyl)-N,N'-dimethyl-ethylendiamin (Beispiel 3-a) wurden in 10 ml trockenem EtOH mit 202 mg 1,3-dibrompropan unter Zusatz von 253 mg N-Ethylmorpholin 6 h unter Rückfluß gehalten. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit 185 mg Propionylchlorid 30 min bei RT gerührt und dann mit 10 ml Wasser versetzt. Nach weiteren 30 min. verdünnte man mit EE und extrahierte mit wäßriger KH_2PO_4 -Lösung. Die wäßrige Phase stellte man mit festem NaHCO_3 auf pH: 7 bis 8 und extrahierte dann 2 x mit EE, trocknete die vereinigten organischen Phasen mit Na_2SO_4 , filtrierte und engte i. Vak. ein. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (DCM : MeOH 95 : 5).

Ausbeute: 225 mg

NMR (200 MHz; CDCl_3): 1,48 (s, 18H); 1,63 (quint, 2H); 2,26 (s, 6H); 2,33 bis 2,58 (m, 8H); 2,88 (s, 6H); 3,31 (m, 4H).

MS (CI): 417 (M + H)⁺, 317, 272

Beispiel 14

R5 = $\text{OCOCH}_2\text{N}(\text{Me})(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{Me})_2$

W = Oxazepam

28 mg der Verbindung Beispiel 12 wurden in 2,5 ml trockenem DMF gelöst und bei RT mit 84 mg N,N,N'-Trimethylethylendiamin und einer Spatelspitze KJ versetzt. Man rührte 3 h bei RT und 8 h bei 60°C. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in EE aufgenommen, mit gesättigter KHCO_3 -Lösung (2 x) und NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und i. Vak. eingedampft. Nach Chromatographie an Kieselgel (Methylchlorid : MeOH 8 : 2 auf 2 : 1, dann DCM : MeOH : NEt_3 30 : 15 : 1) erhielt man 21 mg Produkt, welches durch Behandeln mit 0,1N ethanolischer HCl ins Hydrochlorid überführt wurde.

MS (FAB): [431,4; 429,4] (M + H)⁺

Beispiel 15

R5 = OCOCH_2Br

Bromacetoxy

a = 1

W = Morphin

0,28 g Morphin wurden mit Bromacetyl bromid analog Beispiel 1 (Methode B) umgesetzt.

Ausbeute: 212 mg

MS (FAB): [408,4; 406,4] (M + H)⁺

Beispiel 16

R5 = OCOCH_2Br

Bromacetoxy

a = 2

W = Morphin

1,26 g Morphin wurden mit 2,5 g trockenem und gepulvertem Molekularsieb 4 Å in 80 ml trockenem EE bei

RT gerührt. Man gab langsam 2,35 ml Bromacetyl bromid hinzu und rührt 6 h bei RT. Das Molekularsieb wurde abgesaugt und die organische Lösung mit Wasser (2x) und NaHCO₃-Lösung gewaschen. Man trocknete über wasserfreiem MgSO₄ und entfernte das Lösungsmittel i. Vak. Der Rückstand wurde mit Toluol aufgenommen und erneut i. Vak. eingengt. Nach Trocknung erhielt man 2,3 g Produkt.

5 MS (FAB): [530,4; 528,4; 526,4] (M + H)⁺

Beispiel 17

R5 = OCOCH₂S(CH₂)₂NHCO(CH₂)C(CH₃)₃

10 2-(2,2-Dimethylbutanoylamino)-ethyl-thioacetoxy

a = 1

W = Morphin

Synthese analog Beispiel 5 aus den Verbindungen Beispiel 15 und Beispiel 17-a.

15 MS (FAB): 501,6 (M + H)⁺

a) Herstellung von 2-(2,2-Dimethylbutanoylamino)-ethyl-thiol

20 Zu einer Lösung von 5,68 g 2-Mercaptoethylaminhydrochlorid und 10,12 g Tiethylamin in 200 ml DCM wurden bei 0°C 5,39 g 3,3-Dimethylbuttersäurechlorid in 10 ml DCM während 20 min zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde noch 40 min bei 0°C nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde nacheinander mit Wasser, 0,4N HCl, dann wieder mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wurde an Kieselgel gereinigt (Toluol : EE 7 : 3).

Ausbeute: 4,5 g

25 MS (DI): 176 (M + H)⁺

Beispiel 18

R5 = OCOCH₂N(Et)(CH₂)₂N(Et)COOC(Me)₃

30 N-[2(N-tert-Butoxycarbonyl-N-ethyl-amino)-ethyl]-N-ethyl-aminoacetoxy

a = 2

W = Morphin

35 Aus 89 mg der Verbindung Beispiel 16 in 5 ml Acetonitril und 272 mg N-tert-Butoxycarbonyl-N,N'-diethylethylendiamin erhielt man mit einer Spatelspitze KJ nach 2tägigem Rühren bei RT, üblicher Aufarbeitung und Chromatographie an Kieselgel (Essigester) 40 mg Produkt.

MS (FAB): 798,9 (M + H)⁺

Beispiel 19

40 R5 = OCOCH₂N(Et)(CH₂)₂NH(Et)

N-[2(N-ethyl-amino)-ethyl]-N-ethyl-amino-acetoxy

a = 2

W = Morphin

45 50 mg der Verbindung Beispiel 18 wurden analog Beispiel 4 umgesetzt.

Ausbeute: 28 mg

MS (FAB): 598,7 (M + H)⁺

Beispiel 20

Präliminäre biologische Tests wurden mit Beispiel 4 und Beispiel 5 durchgeführt. Die Inkubation dieser Testosteron-Derivate mit Serum bzw. mit verschiedenen Organ-Homogenisaten führte zu einem gleichmäßigen Zerfall in den Wirkstoff.

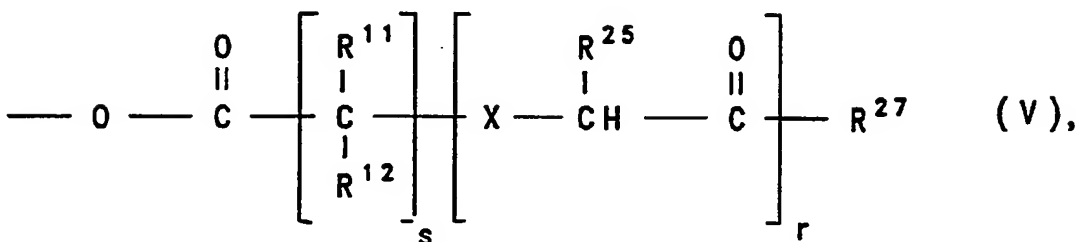
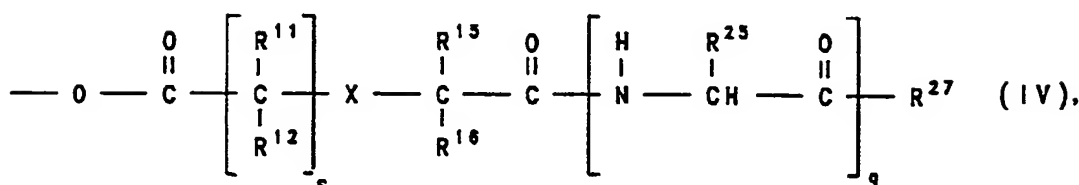
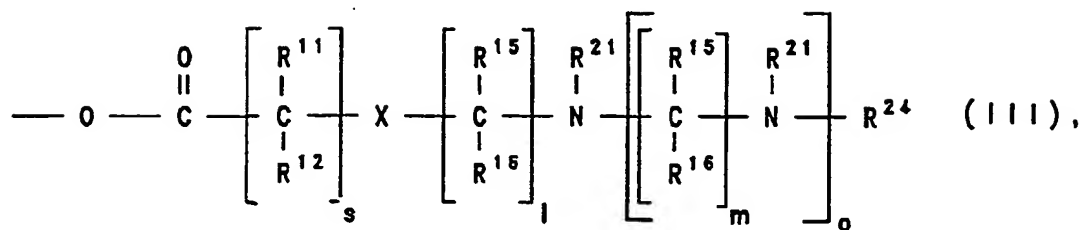
55 Die Halbwertszeit lag etwa bei 2 h sowohl in Maus-Serum als auch in Maus-Hirn-Homogenisat. In Maus-Leber-Homogenisat war die Halbwertszeit etwa bei 1 h. Das Reaktionsprodukt aus dem Zerfall ist der freie Wirkstoff. Diese Prodrugs sind daher für Depot-Formulierungen besonders geeignet.

Patentansprüche

60 1. Verbindungen der Formel I worin mehrfach vorkommende gleich definierte Reste unabhängig voneinander sein können

W-[R⁵]_a I,

65 worin W für einen mono-, bis- oder tris-deshydroxylierten Rest eines Arzneimittelwirkstoffs steht, a 1, 2 oder 3 bedeutet und R⁵ für einen Rest der Formel III, IV oder V steht



bevorzugt steht R^5 für einen Rest der Formel III oder IV, besonders bevorzugt steht R^5 für einen Rest der Formel III,

X steht für O, S, NR^{20} oder $\text{N}^+(\text{R}^{20})_2$, bevorzugt für S oder NR^{20} ,

wobei

R^{20} H, $(\text{C}_1\text{--C}_6)\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_3\text{--C}_7)\text{-Cycloalkyl}$, $\text{---CH}_2\text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---NR}^{21}\text{R}^{24}$, $\text{---CH}_2\text{---C(O)---R}^{28}$, $\text{CH}_2\text{CONH}(\text{C}_1\text{--C}_6)\text{-Alkyl}$, das mit bis zu 5 OH-Gruppen substituiert sein kann, $\text{COO}(\text{C}_1\text{--C}_6)\text{-Alkyl}$, oder $\text{---CH}_2\text{---P(O)}((\text{C}_1\text{--C}_4)\text{-Alkyl})_2$ bedeutet,

bevorzugt H, $(\text{C}_1\text{--C}_4)\text{-Alkyl}$, $\text{---CH}_2\text{---C(O)---R}^{28}$ oder $\text{---CH}_2\text{---P(O)Me}_2$, besonders bevorzugt H, $(\text{C}_1\text{--C}_4)\text{-Alkyl}$ bedeutet,

R^{11} , R^{12} , R^{15} und R^{16} bedeuten unabhängig voneinander H oder $(\text{C}_1\text{--C}_4)\text{-Alkyl}$,

bevorzugt H oder Methyl,

R^{21} bedeutet H, $(\text{C}_1\text{--C}_6)\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_3\text{--C}_7)\text{-Cycloalkyl}$ oder $(\text{C}_1\text{--C}_4)\text{-Alkoxy-carbonyl}$,

bevorzugt H, $(\text{C}_1\text{--C}_4)\text{-Alkyl}$,

R^{24} bedeutet H, $(\text{C}_1\text{--C}_{18})\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_3\text{--C}_{14})\text{-Cycloalkyl}$, $(\text{C}_2\text{--C}_{18})\text{-Alkenyl}$, $(\text{C}_2\text{--C}_{18})\text{-Alkynyl}$ oder $(\text{C}_6\text{--C}_{14})\text{-Aryl}$, die jeweils ein oder mehrfach durch $(\text{C}_6\text{--C}_{14})\text{-Aryl}$, $(\text{C}_6\text{--C}_{14})\text{-Aryloxy}$, $(\text{C}_3\text{--C}_{14})\text{-Cycloalkyl}$, Hydroxy, $(\text{C}_1\text{--C}_4)\text{-Alkoxy}$, ---C(O)---R^{28} , $\text{P(O)}((\text{C}_1\text{--C}_4)\text{-Alkyl})_2$, NH_2 oder Halogen substituiert sein können und direkt oder gegebenenfalls über CO mit NR^{21} verknüpft sind, oder eine über die Carbonylgruppe verknüpfte α -Aminosäure, oder R^{24} bedeutet $((\text{C}_1\text{--C}_4)\text{-Alkyl})\text{---N}((\text{C}_1\text{--C}_4)\text{-Alkyl})\text{---}(\text{C}_1\text{--C}_4)\text{-Alkyl}\text{---NH}\text{---}((\text{C}_1\text{--C}_4)\text{-Alkyl})$ oder R^{24} bildet mit R^{21} einen Heterocyclus, bevorzugt bedeutet

R^{24} H, $(\text{C}_1\text{--C}_4)\text{-Alkyl}$, das gegebenenfalls durch Phenyl, NH_2 oder $(\text{C}_3\text{--C}_7)\text{-Cycloalkyl}$ substituiert sein kann und direkt oder gegebenenfalls über CO mit NR^{21} verknüpft ist, eine natürliche, über die Carbonylgruppe verknüpfte α -Aminosäure, $\text{---CH}_2\text{C(O)R}^{28}$, $\text{---CH}_2\text{---P(O)Me}_2$, $\text{---(CH}_2)_3\text{N(Me)(CH}_2)_2\text{NHMe}$, besonders bevorzugt bedeutet R^{24} H, oder $(\text{C}_1\text{--C}_4)\text{-Alkyl}$,

R^{25} steht für eine Seitenkette einer Aminosäure, bevorzugt für eine Seitenkette von Asp, Glu, Lys, Arg oder Orn,

R^{27} und R^{28} stehen unabhängig voneinander für OH, O- $(\text{C}_1\text{--C}_6)\text{-Alkyl}$, O- $(\text{C}_3\text{--C}_7)\text{-Cycloalkyl}$, NH_2 , $\text{---NH---}(\text{C}_1\text{--C}_6)\text{-Alkyl}$, das mit bis zu 5 OH-Gruppen substituiert sein kann, $\text{---NH---}(\text{C}_3\text{--C}_7)\text{-Cycloalkyl}$ oder $\text{---N-bis}(\text{C}_1\text{--C}_4)\text{-Alkyl}$, bevorzugt stehen R^{27} und R^{28} unabhängig voneinander für OH, NH_2 , O- $(\text{C}_1\text{--C}_4)\text{-Alkyl}$, $\text{---NH---}(\text{C}_1\text{--C}_4)\text{-Alkyl}$, oder $\text{---N-bis}(\text{C}_1\text{--C}_4)\text{-Alkyl}$, besonders bevorzugt stehen R^{27} und R^{28} unabhängig voneinander für OH, NH_2 oder O- $(\text{C}_1\text{--C}_4)\text{-Alkyl}$,

worin

l 2 oder 3, bevorzugt 2,

s 1, 2, 3, 4 oder 5, bevorzugt 1 oder 4, besonders bevorzugt 1,

m 0, 1, 2, 3 oder 4, bevorzugt 2 oder 3,

n 1, 2 oder 3, bevorzugt 1 oder 2,

o 0, 1, 2 oder 3, bevorzugt 0, 1 oder 2, besonders bevorzugt 0,

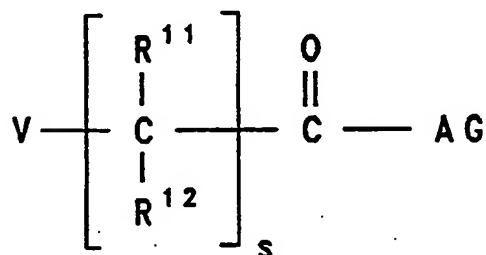
q 0, 1, 2 oder 3, bevorzugt 1 oder 2, besonders bevorzugt 1,

5 r 1, 2 oder 3, bevorzugt 1 oder 2 bedeuten können.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß W den mono-dehydroxylierten Rest von Testosteron, Zidovudin bedeutet.

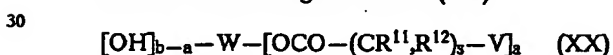
3. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß W den mono-dehydroxylierten Rest von Zidovudin bedeutet.

10 4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß ein Wirkstoff der Formel $W-(OH)_b$ wobei W wie oben definiert ist und b 1, 2 oder 3 sein kann, aber größer oder gleich a ist mit A) einer Verbindung der Formel (X)



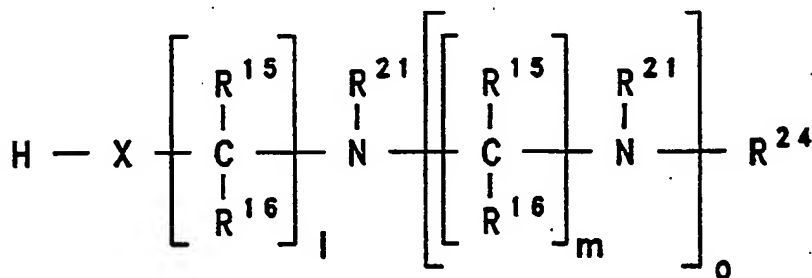
25 (X)

zu einer Verbindung der Formel (XX)

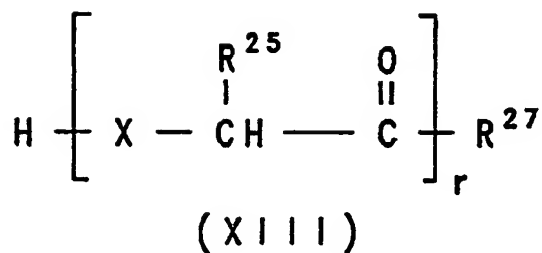
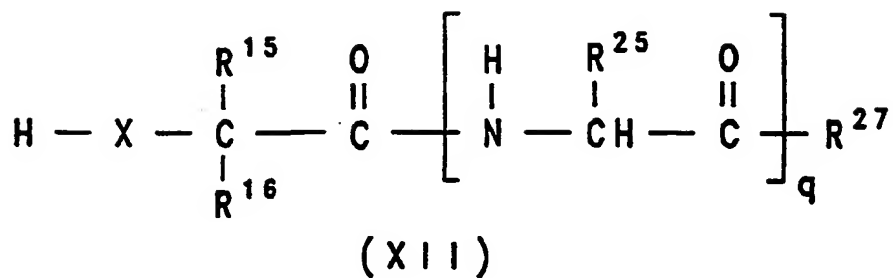


umgesetzt wird
und anschließend

35 B) die resultierende Verbindung der Formel (XX) ihrerseits mit Nucleophilen der Formeln (XI), (XII) oder (XIII) umgesetzt wird



50 (XI)



wobei W, a, b, R¹¹, R¹², R¹⁵, R¹⁶, R²¹, R²⁵, R²⁷, l, m, o, q, r und s die obengenannten Bedeutungen haben, V ist eine geeignete Abgangsgruppe, bevorzugt Br, Cl, OTs, besonders bevorzugt Br, AG steht für eine zur Veresterung geeignete Abgangsgruppe, bevorzugt Br oder Cl oder eine Gruppe wie sie sich aus den Aktivestermethoden für Carbonsäuren ergibt.

5. Eine Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Anwendung als Arzneimittel.

6. Arzneimittel, enthaltend eine wirksame Menge einer Verbindung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4.